



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07D</b>	<b>A2</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58282</b> (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
------------------------------------------------------------------------------	-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00775

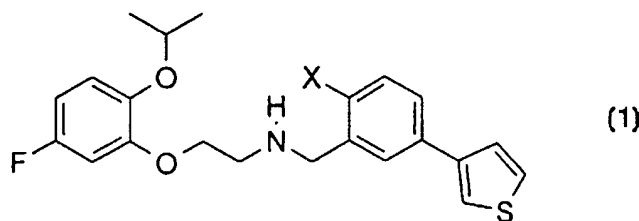
(22) Date de dépôt international: 29 mars 2000 (29.03.00)

(30) Données relatives à la priorité:  
99/03875 29 mars 1999 (29.03.99) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE  
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance,  
F-92100 Boulogne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): VACHER, Bernard  
[FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100 Castres (FR).  
CUISIAT, Stéphane [FR/FR]; 13, rue du Pasteur Henri  
Bosc, Lotissement les Carlines, F-81100 Castres (FR).  
KOEK, Wouter [FR/FR]; Lotissement " Les Mignonades",  
F-81290 Viviers les Montagnes (FR).(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim-  
beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

*Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès  
réception de ce rapport.*(54) Title: NOVEL [(2-SUBSTITUTED-5-[3-THIENYL]) -BENZYL]-[2- ((2-ISOPROPOXY-5-FLUORO) -PHENOXY) -ETHYL]  
-AMINE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE [(2-SUBSTITUE-5-[3-THIENYL]) -BENZYL]-[2- ((2-ISOPROPOXY-5-FLUORO) -PHE-  
NOXY) -ETHYL] -AMINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICA-  
MENTS

## (57) Abstract

The present invention relates to novel [(2-substituted-5-[3-thienyl]) -benzyl]-[2-((2-isopropoxy-5-fluoro)-phenoxy)-ethyl]-amine derivatives having formula (1) and the use thereof as medicaments, especially anti-psychotic medicaments.

## (57) Abrégé

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de [(2-substitué-5-[3-thienyl]) -benzyl]- [2-((2-isopropoxy- 5-fluoro) -phénoxy)-éthyl] -amine: ayant la formule (1) utiles comme médicaments notamment comme antipsychotique.

BEST AVAILABLE COPY

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

NOUVEAUX DERIVES DE [(2-SUBSTITUE-5-[3-THIENYL])-BENZYL]-  
[2-([2-ISOPROPOXY-5-FLUORO]-PHENOXY)-ETHYL]-AMINE, LEUR  
PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE  
MEDICAMENTS

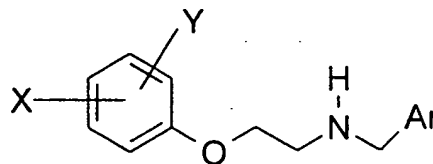
5

La dopamine est un neuromédiateur qui participe au  
contrôle de la motricité, aux fonctions cognitives, à  
l'humeur, et intervient sur le circuit de récompense.  
Cinq types de récepteurs dopaminergiques ont été clonés  
10 (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>), leurs niveaux d'expression et leurs  
distributions cérébrales ont été analysé. Parmi ces cinq  
types de récepteurs, deux types au moins possèdent des  
isoformes (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 7731).  
Ces cinq types de récepteurs dopaminergiques bien que  
15 pharmacologiquement distincts ont été regroupés en 2  
sous-familles : la sous-famille D<sub>1</sub>, qui comprend les  
récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub> et la sous-famille D<sub>2</sub> qui comprend les  
récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>. Il est possible de différencier  
l'action pharmacologique des sous-familles D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> mais  
20 il est difficile, en général, de différencier la fonction  
des différents types à l'intérieur de chaque sous-  
famille.

Un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique  
est impliqué dans la symptomatologie des troubles du  
système nerveux central tels que les psychoses  
25 schizophréniques (Neuropsychopharmacol. 1988, 1, 179),  
certaines maladies neurodégénératives telle que, par  
exemple, la maladie de Parkinson (Neurodegenerative  
Diseases; Jolles, G. ; Stutzmann, J.M.; Eds; Academic  
30 Press, 1994, Chap. 8), la dépression (J. Clin.  
Psychiatry, 1998, 59 (Suppl. 5), 60), la dépendance à  
certaines substances telles que par exemple la cocaïne,

le tabac ou l'alcool (Cell 1997, 90, 991; Nature 1997, 388, 586). Ainsi, par exemple, les antagonistes de récepteurs dopaminergiques centraux du type D<sub>2</sub> constituent une approche classique et cliniquement efficace du traitement des symptômes positifs des psychoses schizophréniques. Cependant, la plupart des composés possédant un tel mécanisme d'action induisent aussi des effets secondaires indésirables tels que des symptômes de type Parkinsonien (Pharmacotherapy 1996, 16, 160) et / ou des désordres neuroendocriniens (Acta Psychiatr. Scand. 1989, 352, 24).

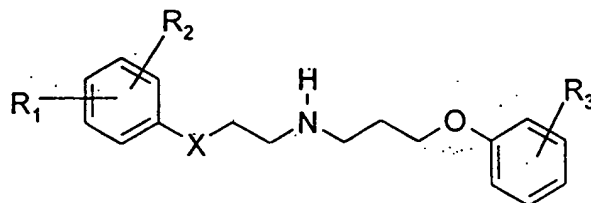
Mewshaw et col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 295) décrit des phénoxyéthylamines de formule :



où X représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe amino ou un groupe méthanesulfonamide, Y représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène et Ar est un groupe phényl ou 2-thiényl, comme étant des agonistes partiels des récepteur du type D<sub>2</sub>.

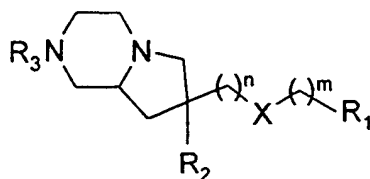
Les brevets WO 9808817, US 5760070, WO 9808843 et WO 9808819 décrivent respectivement des 4-aminoéthoxyindoles et des 4-aminoéthoxyindolones comme étant des agonistes des récepteurs dopaminergiques du type D<sub>2</sub> ou des inhibiteurs de la synthèse et de la libération de la dopamine.

Unangst et Col. (J. Med. Chem. 1997; 40, 4026) décrit des aryloxyalkylamines de formule :



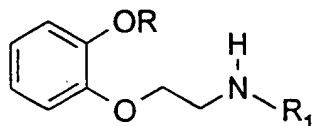
où X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un  
 5 groupe CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, de chlore, un  
 groupe hydroxyle ou hydroxyméthyle, un groupe nitro ou un  
 résidu hydroxycarbonyle; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un atome  
 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe méthyle.  
 Ces composés sont actifs sur le système dopaminergique,  
 10 en particulier sur les récepteurs du type D<sub>4</sub> et  
 potentiellement utiles dans le traitement de la  
 schizophrénie.

Le brevet WO 9723482 décrit des octahydropyrrolo[1,2-  
 15 a]pyrazines de formule :

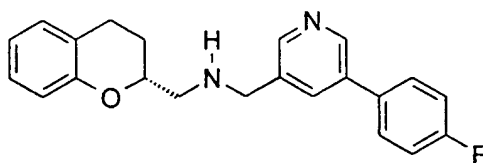


où X représente, entre autres, un atome d'oxygène; m et n  
 = 0, 1, 2 et R<sub>1</sub> est un groupe aromatique non substitué,  
 hétérocyclique ou non, polycyclique ou non. Ces composés  
 20 ont une affinité pour les récepteurs dopaminergiques, en  
 particulier pour les récepteurs du type D<sub>4</sub>.

Les brevets FR 2.702.211, JP 51048627, JP 51052146, DE 2450616 et WO 9631461 décrivent des dérivés de 2-[2-(alkoxy)phénoxy]éthylamines de formule :



5 dans laquelle R est un groupe alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>1</sub> représente une chaîne 4-benzènebutyl, pipéridine-4-méthyl ou 4-benzamidobutyl. Ces composés sont revendiqués comme étant des ligands des récepteurs du sous type 5-HT<sub>1A</sub> (FR 2.702.211 et WO 9631461) ou des agents hypotenseurs et  
10 tranquillisants (JP 51048627, JP 51052146 et DE 2450616). Le brevet EP 707007 décrit des arylamines présentant une double activité : à la fois antagoniste des récepteurs du type D2 et agoniste des récepteurs du sous type 5-HT<sub>1A</sub> et utiles comme agents antipsychotiques. Le composé EMD-  
15 12830 (Drug Data Report 1998, 21) de formule :



est revendiqué comme un agent antipsychotique atypique (i.e., présentant une moindre propension à provoquer des effets secondaires de type parkinsonien que les  
20 antipsychotiques conventionnels).

Le brevet DE 2364685 décrit des phénoxyalkylamines, en particulier la N-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]-pyridin-3 ou 4-ylméthanamine sont revendiquées comme des agents  
25 hypotenseurs.

Angstein et col. (J. Med. Chem. 1965, 8, 356) décrit des aryloxyalkylamines actives sur le système cardiovasculaire. Parmi les composés décrits figure la N-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]-benzèneméthanamine.

5

Goldenberg et Col. (Chim. Ther. 1973, 8, 259) décrit, entre autres, des N-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]-2-benzofuranéméthanamines comme des agents ayant des propriétés vasodilatatrices périphériques.

10

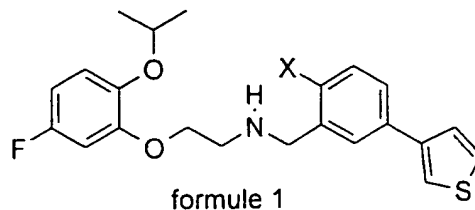
Le 4-méthoxy-3-[2-[(phénylméthyl)amino]éthoxy]-phénol est décrit dans J. Labelled Compd. Radiopharm. 1993, 33, 1091 et la N-[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]-furfurylamine est décrite dans FR-1.336.684.

15

Le brevet WO 9811068 décrit des 1-(2-Pyrimidyl)-4-[(3-aryl)-benzyl]pipérazines comme ligands sélectifs des récepteurs du sous-type D<sub>4</sub>.

20 Résumé de l'invention :

La présente invention concerne une nouvelle famille de composés qui répondent à la formule générale (1)



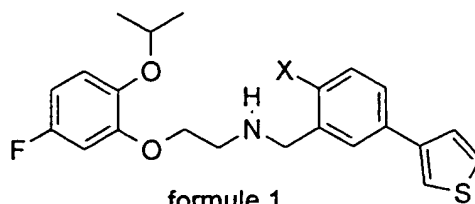
25 Les composés de cette invention ont une activité antidopaminergique en particulier sur les récepteurs de la sous-famille D<sub>2</sub>. A ce titre, les composés de

l'invention sont utiles dans le traitement des affections résultant d'une hyperactivité dopaminergique tels que les symptômes schizophréniques et la dépendance à certaines substances. Cependant, l'activité antagoniste des produits de l'invention sur les récepteurs du type D<sub>2</sub>, ne s'exerce que lors d'une hyperstimulation dopaminergique transitoire. En l'absence d'une hyperactivité dopaminergique, c'est-à-dire lorsque la concentration en dopamine varie dans des proportions acceptables pour le fonctionnement normal du neurone, les composés de l'invention n'induisent pas une hypoactivité dopaminergique. Les composés de l'invention sont donc utiles dans le traitement des symptômes schizophréniques et présentent l'avantage d'être potentiellement dépourvus des effets secondaires indésirables occasionnés par un blocage excessif des récepteurs du type D<sub>2</sub>, tels que les symptômes Parkinsonien et / ou les désordres endocriniens, aux doses thérapeutiquement efficaces pour le traitement des psychoses schizophréniques.

Les composés de l'invention diffèrent donc des dérivés de l'art antérieur par leur formule chimique et leur mécanisme d'action.

Détails de l'invention :

Plus spécifiquement, la présente invention concerne des composés nouveaux répondant à la formule générale (1).





dans laquelle :

X représente :

- un atome d'hydrogène ou de fluor ;
- un groupe hydroxy (OH) ou un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>).

5

L'invention concerne également les sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition des composés de formule générale (1) avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables.

- 10 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un des dérivés de formule générale (1) ou un de ses sels ou hydrates de ses sels en combinaison avec un ou plusieurs excipients, adjuvants ou véhicules
- 15 pharmaceutiquement acceptables. A titre d'exemple on peut citer les complexes d'inclusion, en particulier les complexes d'inclusion formés par les composés de l'invention avec les  $\alpha$ -cyclodextrines.

- 20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être des compositions administrables par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. Il est généralement avantageux de formuler de telles compositions pharmaceutiques sous forme de dose unitaire.
- 25 Chaque dose comprend alors une quantité prédéterminée du principe actif, associée au véhicule, excipients et / ou adjuvants appropriés, calculés pour obtenir un effet thérapeutique donné. A titre d'exemple de forme de dose unitaire administrable par voie orale on peut citer les
- 30 comprimés, les gélules, les granules, les poudres et les solutions ou suspensions orales.

Les formulations appropriées pour la forme d'administration choisie sont connues et décrites, par exemple dans : Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>e</sup> édition, 1995, Mack Publishing Company et  
5 peuvent donc être facilement préparées par l'homme de l'art.

Il est connu que la posologie varie d'un individu à l'autre, selon la nature et l'intensité de l'affection,  
10 la voie d'administration choisie, le poids, l'âge et le sexe du malade en conséquence les doses efficaces devront être déterminées en fonction de ces paramètres par le spécialiste en la matière. A titre indicatif, les doses efficaces pourraient s'échelonner entre 0,001 et 100  
15 mg/Kg/jour.

Les composés de formule générale (1) peuvent exister sous plusieurs formes tautomères. De telles formes tautomères quoique non explicitement rapportées dans la présente  
20 demande pour simplifier la représentation graphique des formules développées sont néanmoins incluses dans le champ d'application de l'invention.

Les composés de formule générale (1) dans lesquels X à la même signification que précédemment, peuvent être  
25 préparés selon le procédé décrit dans le schéma A.

#### Schéma A

Le composé de formule (1) est préparé par une réaction  
30 classique d'amination réductrice entre le composé de formule (2), dans lequel X représente un atome

d'hydrogène, de fluor, un groupe hydroxy (OH) ou un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>), et l'amine primaire de formule (3). L'expression "une réaction classique d'amination réductrice" signifie que le composé de formule (2) et  
5 l'amine (3) sont mis en réaction dans le solvant approprié et que le mélange des réactifs (2) et (3) est ensuite soumis à l'agent réducteur selon une méthode bien connue de l'homme de l'art.

Les composés de formule (1) sont purifiés suivant une ou  
10 plusieurs méthodes choisies parmi la cristallisation et / ou les techniques de chromatographie en phase liquide. Ils peuvent être ensuite, si on le désire :

- salifiés au moyen d'un acide pharmaceutiquement acceptable ;
- 15 - engagés dans la formation d'un complexe d'inclusion.

L'amine primaire de formule (3) peut-être obtenu par le procédé décrit dans le schéma B.

## 20 Schéma B

La 4-fluoro-2-hydroxy-acétophenone de formule (4) est convertie en l'amine protégée de formule (5) en deux étapes :

- une réaction de Williamson entre le composé de formule  
25 (4) et le 1-bromo-2-chloro-ethane conduit à l'éther chloré correspondant (J. Med. Chem. 1989, 32, 105) ;
- substitution de l'atome de chlore au moyen de phtalimide de potassium pour donner le composé de formule (5). Une réaction de Bayer-Villiger, effectuée sur le  
30 composé de formule (5) selon Synth. Commun 1989, 11/12,

2001, suivie d'une réaction d'hydrolyse basique du formate intermédiaire conduit au phénol de formule (6). L'alkylation du phénol de formule (6), au moyen du 2-iodo propane, permet d'obtenir l'intermédiaire de formule (7)

5

L'amine primaire de formule (3), préparée à partir du composé de formule (7) par aminolyse du groupe phtalimido, est utilisée immédiatement dans l'étape suivante d'amination réductrice (Schéma A). La  
10 déprotection du groupement amine primaire du composé de formule (7) est effectué par chauffage modéré (60°C) en présence d'un excès d'amino-2-éthanol.

Les aldéhydes de formule (2), dans lesquels dans lesquels  
15 X à la même signification que précédemment, sont préparés par le procédé décrit dans le schéma C.

#### Schéma C

Le couplage des dérivés bromés de formule (8),  
20 disponibles commercialement, avec l'acide 3-thiopheneboronique, disponible commercialement, en présence d'un catalyseur au palladium approprié selon la méthode de Suzuki, conduit directement aux aldéhydes de formule (2).

25

#### Schéma A

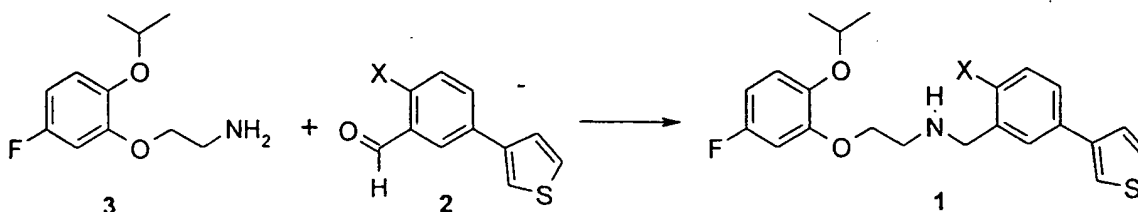


Schéma B

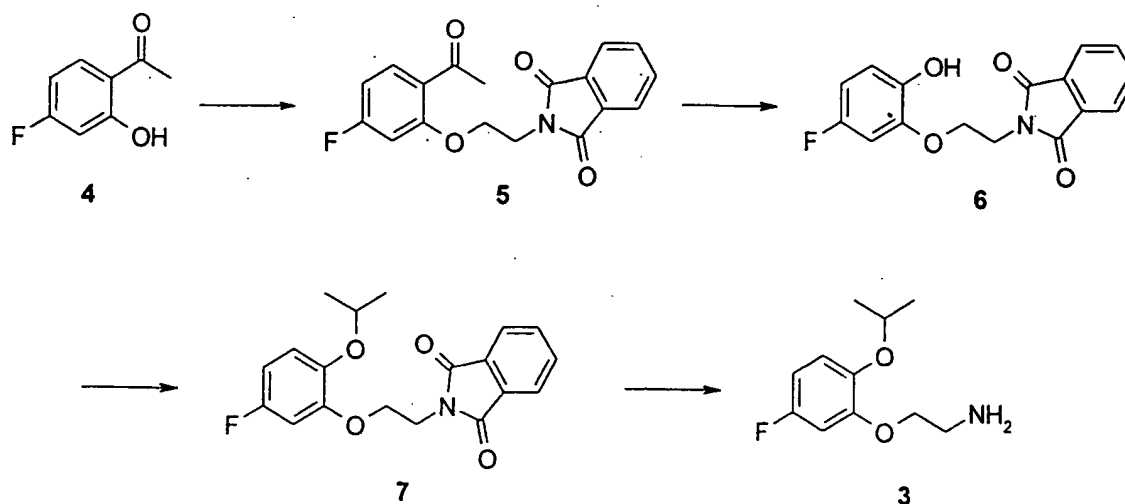
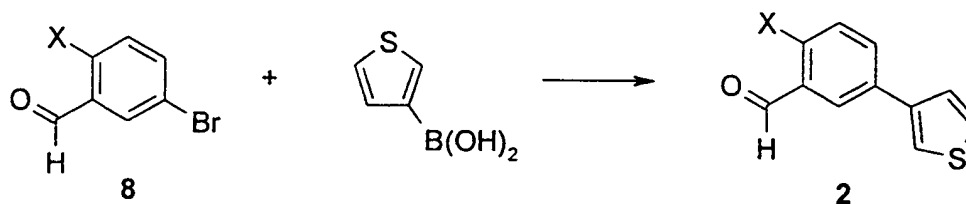


Schéma C



5

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Dans les exemples ci-après :

(i) l'avancement des réactions est suivi par chromatographie couche mince (CCM) et par conséquent les temps de réaction ne sont mentionnés qu'à titre indicatif.

(ii) des formes cristallines différentes peuvent donner des points de fusions différents, les points de fusion rapportés dans la présente demande sont ceux des produits préparés selon la méthode décrite et ne sont pas corrigés.

(iii) la structure des produits obtenus selon l'invention est confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), infrarouge (IR) et l'analyse centésimale, la pureté des produits finaux est vérifiée par CCM.

(iv) les spectres RMN sont enregistrés dans le solvant indiqué. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane. La multiplicité des signaux est indiquée par : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ; l, large.

(v) les différents symboles des unités ont leur signification habituelle : mg (milligramme) ; g (gramme) ; ml (millilitre) ; °C (degré Celsius) ; mmole (millimole) ; nmole (nanomole) ; cm (centimètre).

(vi) Les abréviations ont la signification suivante : F (point de fusion) ; Eb (point d'ébullition).

(vii) Dans la présente application les pressions sont données en millibars ; par "température ambiante" on entend une température comprise entre 20°C et 25°C.

### **3-(3-Thiényl)-benzaldéhyde (2a).**

On ajoute à une solution de 3-bromobenzaldehyde (3 g, 0,016 mole) dans le 1,2-diméthoxy éthane (80 ml) 3,11 g d'acide 3-thiophèneboronique (0,024 mole) suivi d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de sodium (5,15 g,

0,048 mole) et d'une quantité catalytique de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0,56 g,  $4,9 \cdot 10^{-4}$  mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 16 heures, puis est refroidi à température ambiante et  
5 versé dans de l'eau. On extrait par de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre  
10 est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 90 / 10). On récupère 2,61 g d'un solide jaune pale.

Rendement : 86%

F : 59°C

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.46 (s, 2H); 7.53-7,59 (m, 2H); 7.79 (d,  $J = 7,68$  Hz, 1H) ; 7,86 (d,  $J = 8,88$  Hz, 1H).

#### **2-Fluoro-5-(3-thiényl)-benzaldehyde (2b).**

On ajoute à une solution de 3-bromo-6-fluoro-benzaldehyde  
20 (2 g, 0,016 mole) dans 35 ml de 1,2-diméthoxy éthane 1,89 g d'acide 3-thiopheneboronique (0,015 mole) suivi d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de sodium (3,13 g, 0,030 mole) et d'une quantité catalytique de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0,34 g,  $2,96 \cdot 10^{-4}$   
25 mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 20 heures, puis est refroidi à température ambiante et versé dans de l'eau. On extrait par de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est  
30 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant

est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est isolé de l'huile noire obtenue par distillation au four à boules à 150°C sous pression réduite (4.10-2 mmbars). On isole 1,36 g d'une huile jaune pale qui se  
5 solidifie.

Rendement : 67%

F : 71°C

1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (t, J = 9,16 Hz, 1H) ; 7,36-7,43 (m, 2H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,06 (dd, J =  
10 6,48 ; 2,24 Hz, 1H) ; 10,37 (s, 1H).

#### 2-Hydroxy-5-(3-thiényl)-benzaldéhyde (2c).

On ajoute 0,15 g de catalyseur tétrakis(triphénylphosphine)palladium (1,3 10<sup>-4</sup> mole) à  
15 une solution de 5-bromo-salicylaldehyde (0,86 g, 0,0043 mole) et d'acide 3-thiophèneboronique (0,6 g, 0,0047 mole) dans 10 ml de 1,2-diméthoxy éthane et 5 ml de méthanol. 1,3 g de fluorure de césium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 20 heures. Le mélange  
20 réactionnel est refroidi à température ambiante et versé dans de l'eau. On extrait par du dichlorométhane et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentré sous pression  
25 réduite. Le produit du titre est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 88 / 12). On récupère 0,62 g d'un solide jaune pale.

Rendement : 71%

30 F : 120°C



1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,04 (d, J = 8,32 Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 9,96 (s, 1H) ; 11,02 (s, 1H).

5 **2-Méthoxy-5-(3-thiényl)-benzaldéhyde (2d).**

3 g de 5-bromo-2-anisaldehyde (0,014 mole) sont dissous dans 45 ml de 1,2-diméthoxy éthane et 2,68 g de d'acide 3-thiopheneboronique (0,021 mole) sont ajoutés, suivi d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de sodium (4,44 g, 0,042 mole) et d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0,48 g, 4,19 10<sup>-4</sup> mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 20 heures sous agitation, puis est refroidi à température ambiante et versé dans de l'eau. On extrait par de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium puis on filtre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 94 / 6). Et on isole 2 g d'un solide beige.

Rendement : 67%

F : 79 °C

1H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,97 (s, 3H); 7,02 (d, J = 8,80 Hz, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,78 (dd, J = 8,60 ; 2,24 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 2,24 Hz, 1H).

**2-[2-(2-acétyl-5-fluoro-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (5).**

30 Etape 1 : 1-[2-(2-chloro-éthoxy)-4-fluoro-phényl]-éthanone.

On ajoute à température ambiante 40.5 ml de 1-bromo-2-chloro-éthane (490 mmoles) à une solution de 25 g de 1-[2-hydroxy-4-fluoro-phényl]-éthanone (162 mmoles) dans la 2-butanone (400 ml), suivi de 45 g de carbonate de potassium (320 mmoles) et de 1.26 g d'iodure de potassium (7.59 mmoles).

Le mélange est chauffé à 80°C sous agitation vigoureuse pendant 60 heures, puis est refroidi à température ambiante et versé dans de l'eau glacée. On extrait par de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant évaporé. Le produit est cristallisé dans un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle. On récupère 15.7 g d'un solide blanc.

Rendement : 45%

F : 67°C

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.66 (s, 3H) ; 3.91 (t, 2H) ; 4.32 (t, 2H) ; 6.62 (dd, 1H) ; 6.76 (dt, 1H) ; 7.85 (dt, 1H).

20

Etape 2 : 2-[2-(2-acétyl-5-fluoro-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (5).

Un mélange de 14.6 g de phtalimide de potassium (79 mmoles) et de 15 g de 1-[2-(2-chloro-éthoxy)-4-fluoro-phényl]-éthanone (69.2 mmoles) dans 150 ml de N,N-diméthylformamide est chauffé à 150°C pendant 6 heures. Le mélange est ensuite refroidi et le solvant est évaporé sous vide. Le solide obtenu est repris dans du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de

30

sodium. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle. On obtient 18.2 g d'un solide blanc.

Rendement : 76%

F : 140°C

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.55 (s, 3H) ; 4.19 (t, 2H) ; 4.34 (t, 2H) ; 6.67 (m, 2H) ; 6.69 (m, 1H) ; 7.77 (m, 2H) ; 7.80 (m, 2H).

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 1774, 1716, 1679, 1605, et 1590.

**2-[2-(5-fluoro-2-hydroxy-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (6).**

Une solution de 26 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 55%, 82.9 mmoles) dans 220 ml de dichlorométhane est agitée pendant une heure puis transférée dans une ampoule de décantation. La phase aqueuse est séparée, la phase organique est placée dans un ballon et refroidie à 0°C. 18 g de 2-[2-(2-acétyl-5-fluoro-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (5) (55 mmoles) sont ajoutés par portions et le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures. 6.9 g de bicarbonate de sodium (82 mmoles) sont ensuite introduit par portions et le mélange est agité pendant une heure. Le mélange est ensuite concentré sous vide, 200 ml de méthanol sont ajoutés suivi de 15.2 g de carbonate de potassium (110 mmoles). Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante, puis le solvant est évaporé, remplacé par 200 ml de dichlorométhane et le mélange est lavé à l'eau et

avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant évaporé. Le produit est cristallisé par du dichlorométhane. On obtient 14 g de produit du  
5 titre sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 84%

F : 172°C

1H RMN (DMSO d<sub>6</sub>) δ : 3.95 (t, 2H) ; 4.22 (t, 2H) ; 6.58 (dt, 1H) ; 6.75 (t, 1H) ; 6.85 (m, 1H) ; 7.64 (m, 4H) ;  
10 8.77 (s, 1H (échangeable)).

**2-[2-(5-Fluoro-2-isopropoxy-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (7).**

On ajoute 7,71 g de carbonate de potassium (56 mmoles) et  
15 7 ml de 2-iodopropane (70 mmoles) à une solution de 14 g de 2-[2-(5-fluoro-2-hydroxy-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (6) (47 mmoles) dans 250 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité pendant 16 heures à 80°C puis le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu  
20 est repris au diéthyle d'ether. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse normale de soude puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous vide. Le produit du titre est  
25 isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 82 / 18). On isole 12,2 g d'un solide blanc.

Rendement : 77%

F : 68°C

1H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20 (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 4.14 (t, J = 5,20 Hz, 2H); 4.23 (t, J = 5,20 Hz, 2H) ; 4.30 (sept, J = 6,00 Hz ; 1H) ; 6.56 (dt, 1H) ; 6.65 (dd, 1H) ; 6.79 (dd, 1H); 7.73 (m, 2H) ; 7.86 (m, 2H).

5

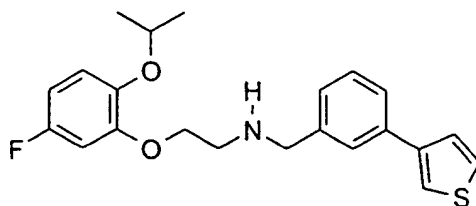
**2-(5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy-éthylamine (3).**

On ajoute 5 g de 2-[2-(5-fluoro-2-isopropoxy-phénoxy)-éthyl]-isoindole-1,3-dione (7) (14,6 mmoles) à 20 ml d'éthanolamine puis on porte la solution à 60°C pendant 2 heures. Le mélange est versé dans l'eau glacée puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant évaporé sous vide. On obtient 2,54 g de produit du titre sous la forme d'une huile jaune pâle, utilisé directement dans l'étape suivante sans autre purification.

Rendement : 81%

1H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1,31 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,46 (brs, 2H) ; 3,09 (t, J = 5,20 Hz, 2H); 3,99 (t, J = 5,20 Hz, 2H); 4,35 (sept, J = 6,00 Hz, 1H); 6,60 (dt, J = 8,32 ; 3,00 Hz 1H); 6,64 (dd, J = 10,16 ; 2,92 Hz, 1H); 6,84 (dd, J = 8,80 ; 5,76 Hz, 1H).

**[3-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([5-fluoro-2-isopropoxy]-phénoxy)-éthyl]-amine (1a).**



Dans une solution de 3-(3-thiényl)-benzaldéhyde (2a) (700 mg, 3,72 mmoles) et de 2-(5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy-éthylamine (3) (793 mg, 3,72 mmoles) dans 15 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute 2,5 g de sulfate de magnésium et on chauffe le mélange à 60°C pendant 17 heures sous agitation. On refroidit ensuite la réaction à température ambiante, le solide est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. On ajoute alors au résidu 15 ml de méthanol et on refroidit à 0°C. On introduit 400 mg de borohydrure de potassium (7,44 mmoles) et on agite le mélange pendant trois heures à 0°C. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau glacée, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium puis on filtre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol / ammoniac, 98 / 1,5 / 0,5). On isole 970 mg d'une huile incolore.

Rendement : 68%

Préparation du sel : on dissout 0,97 g du produit du titre (2,52 mmoles) dans 10 ml d'éthanol puis on ajoute 0,23 g d'acide oxalique (2,52 mmoles) dans 10 ml d'éthanol. On concentre la solution, le sel précipite et on filtre la solution concentrée. Le sel est séché sous vide à 50°C. On obtient 0,96 g du composé du titre sous forme de sel d'oxalate, poudre cristalline blanche.

F : 189 °C

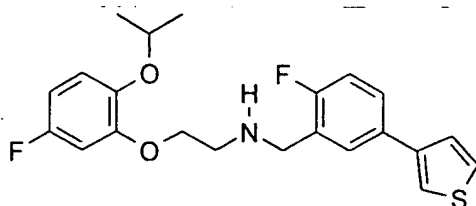
Analyse  $C_{24}H_{26}FNO_6S$

Calc % :	C 60,62	H 5,51	N 2,95	S 6,74
Tr. :	60,59	5,72	2,99	6,57

1H RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  : 1,21 (s, 6H); 3,31 (t,  $J = 4,80$  Hz, 2H); 4,32 (m, 4H); 4,48 (sept,  $J = 6,00$  Hz, 1H); 6,73 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,55 (d,  $J = 4,84$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 7,04$  Hz, 1H); 7,75 (d,  $J = 7,20$  Hz, 1H); 7,88 (d,  $J = 9,24$  Hz, 2H).

IR (KBr)  $\square$  : 3436 ; 2979 ; 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

[2-Fluoro-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([5-fluoro-2-isopropoxy]-phénoxy)-éthyl]-amine (1b).



Dans un ballon de 50 ml équipé d'un Dean-Starck on chauffe à 130°C une solution de 2-fluoro-3-(3-thiényl)-benzaldehyde (2b) (350 mg, 1,64 mmoles) et de 2-(5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy-éthylamine (3) (338 mg, 1,64 mmoles) dans 15 ml de toluène pendant 17 heures. On refroidit ensuite la réaction à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et on dissout le résidu dans 15 ml de méthanol. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et 177 mg de borohydrure de potassium (3,28 mmoles) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant sept heures à température ambiante, puis est ensuite versé dans de l'eau glacée, extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et le solvant est

évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol / ammoniacque, 98 / 1,5 / 0,5) et on obtient 436 mg d'une huile jaune.

5 Rendement : 66%

Préparation du sel : on dissous 427 mg du produit du titre (1,06 mmoles) dans 10 ml d'éthanol puis on ajoute 95 mg d'acide oxalique (1,06 mmoles) dans 5 ml d'éthanol. On concentre la solution, le sel précipite et on filtre la solution concentrée. Le sel est séché sous vide à 50°C. On obtient 417 mg du composé du titre sous forme de sel d'oxalate, poudre cristalline blanche.

F : 173 °C

Analyse  $C_{24}H_{25}F_2NO_6S$

15 Calc % : C 58,41 H 5,11 N 2,84

Tr. : 58,62 5,13 2,86

1H RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  : 1,18 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 3,33 (t, J = 4,80 Hz, 2H); 4,27 (t, J = 4,80 Hz, 2H); 4,31 (s, 2H); 4,45 (sept, J = 6,00 Hz, 1H); 6,74 (dt, J = 8,50 ; 2,88 Hz, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,32 (t, J = 9,36 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 5,00 Hz, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,83 (d, J = 1,84 Hz, 1H) ; 7,85 (dd, J = 7,00 ; 1,92 Hz, 1H).

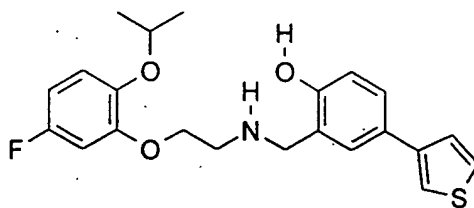
IR (KBr)  $\square$  : 3045 ; 2848 ; 1719  $cm^{-1}$ .

25

[2-Hydroxy-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([5-fluoro-2-isopropoxy]-phénoxy)-éthyl]-amine (1c).

30





On chauffe une solution de 2-hydroxy-3-(3-thiényl)-benzaldehyde (2c) (400 mg, 1.96 mmoles) et de 2-(5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy-éthylamine (3) (418 mg, 1,96  
5 mmoles) dans 20 ml de toluène à 130°C pendant 20 heures sous agitation, avec enlèvement continu de l'eau formée à l'aide d'un Dean-Starck. On refroidit ensuite la réaction à température ambiante, la solution orangée est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissout  
10 dans 10 ml de méthanol. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on introduit 211 mg de borohydrure de potassium (3,92 mmoles). Le mélange est agité pendant trois heures à température ambiante, puis est versé dans de l'eau glacée, extrait avec de dichlorométhane et la  
15 phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant :  
20 dichlorométhane / méthanol / ammoniac, 98 /1,5/ 0,5) et on obtient 526 mg d'un solide jaune.

Rendement : 67%

F : 75 °C

Préparation du sel : on dissout 468 mg du produit du titre (1,17 mmoles) dans 10 ml d'éthanol puis on ajoute 105 mg d'acide oxalique (1,17 mmoles) dans 5 ml d'éthanol. On concentre la solution, le sel précipite et on filtre la solution concentrée. Le sel est séché sous vide à 50°C. On obtient 496 mg du composé du titre sous forme de sel d'oxalate, poudre cristalline blanche.

F : 205 °C.

Analyse  $C_{24}H_{26}FNO_7S$

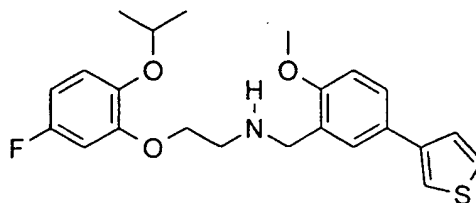
10 Calc % : C 58,65 H 5,33 N 2,85

Tr. : 58,81 5,50 2,97

1H RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  : 1,19 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 3,32 (t, J = 4,80 Hz, 2H); 4,29 (m, 4H); 4,47 (sept, J = 6,00 Hz, 1H); 6,75 (dt, J = 8,48 ; 2,76 Hz, 1H); 6,95-7,02 (m, 3H); 7,44 (d, J = 4,96 Hz, 1H); 7,57-7,72 (m, 3H); 7,83 (s, 1H).

IR (KBr)  $\square$  : 3450, 3156, 2989, 1733  $cm^{-1}$ .

20 [2-Méthoxy-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy)-éthyl]-amine (1d).



Dans une solution de 2-méthoxy-3-(3-thiényl)-benzaldehyde (2d) (510 mg, 2,34 mmoles) et de 2-(5-fluoro-2-isopropoxy)-phénoxy-éthylamine (3) (500 mg, 2,34 mmoles) dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute 1,5 g de sulfate de magnésium et on chauffe le mélange à 60°C

pendant 20 heures sous agitation. La réaction est refroidit à température ambiante, le solide est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. On dissout le résidu avec 11 ml de méthanol et on refroidit à 0°C. On  
5 ajoute 252 mg de borohydrure de potassium (4,68 mmoles) et on agite le mélange pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau glacée, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de  
10 chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium puis on filtre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 80 / 20). On isole 307 mg  
15 d'une huile incolore.

Rendement : 32%

Préparation du sel : on dissous 298 mg du produit du titre (7,17 mmoles) dans 8 ml d'éthanol puis on ajoute 65 mg d'acide oxalique (7,17 mmoles) dans 5 ml d'éthanol. On  
20 concentre la solution, le sel précipite et on filtre la solution concentrée. Le sel est séché sous vide à 50°C. On obtient 245 mg du composé du titre sous forme de sel d'oxalate, poudre cristalline blanche.

F : 157 °C

25 Analyse  $C_{25}H_{28}FNO_7S$

Calc % : C 59,39 H 5,58 N 2,77

Tr. : 59,85 5,79 3,05

1H RMN (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1,18 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 3,26 (t, J = 4,80 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,21 (s, 2H); 4,25 (t, J = 4,80 Hz, 2H); 4,45 (sept, J = 6,00 Hz, 1H); 6,75 (dt, J = 8,52 ; 2,92 Hz, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,11 (d, J = 8,60 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 5,00 Hz, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,71-7,94 (m, 3H).

IR (KBr)  $\square$  : 2977, 1610 cm<sup>-1</sup>.

#### Etude pharmacologique des composés de l'invention.

10

1- Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs D<sub>2</sub>.

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs du type D<sub>2</sub> a été déterminé par la mesure du déplacement du (<sup>3</sup>H) YM-09151-2 (NET-1004 70-87 Ci / mmol), selon la méthode décrite dans Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Methods, 1985, 329, 333. Les valeurs de pKi (-log Ki) sont données sous forme de moyenne  $\pm$  SEM d'au moins 3 expérimentations.

20 Le tableau 1 donne, à titre d'exemple, les pKi (D<sub>2</sub>) du composé 1a et de la Risperidone.

2- Evaluation de l'activité antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub> et des effets cataleptogènes des composés de l'invention in vivo.

Le test mettant en évidence l'activité antidopaminergique in vivo des composés de l'invention repose sur l'inhibition des comportements induit par le méthylphénidate, mesuré chez le rat, selon la méthode décrite dans J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 267, 181.

Le test permettant d'évaluer la propension des produits de l'invention à provoquer des effets secondaires d'ordre extra-pyramidaux repose sur leur pouvoir cataleptogène, mesuré chez le rat, selon la méthode décrite dans Eur. J.

5 Pharmacol. 1996; 313, 25.

A titre d'exemple, les valeurs obtenues après administration orale du composé la sont indiquées dans le tableau 1 en comparaison avec la substance de référence : la Rispéridone.

10 Tableau 1

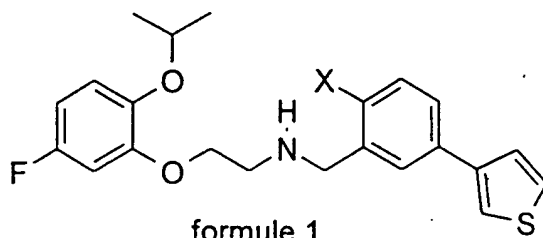
Composé	D <sub>2</sub> pKi	Normalisation ED <sub>50</sub> mg / kg	Catalepsy ED <sub>50</sub> mg / kg	Index Thérapeutique
1a	9,45	0,7	> 40	> 57
Risperidone	8,70	6,5	3,5	0,5

Il ressort de cette étude que les composés de l'invention possèdent une haute affinité pour les récepteurs du type D<sub>2</sub> ainsi qu'une activité antidopaminergique puissante in vivo. Cependant, de façon surprenante, les composés de l'invention n'induisent pas ou n'induisent qu'à de très fortes doses des effets cataleptogènes comparativement avec la Risperidone. La Risperidone est un agent antipsychotique atypique utilisé en clinique (Inpharma® 1998, 1156, 5).

20 A ce titre, les composés de l'invention qui sont capables  
de moduler les effets de la dopamine endogène, sont  
utiles dans le traitement des désordres dopaminergiques  
tels que la schizophrénie, certaines maladies  
neurogénéralatives et la dépendance à la cocaïne ou à  
25 l'alcool ou à des substances analogues.

REVENDICATIONS

1- Les composés de formule générale (1)



dans laquelle :

5 X représente :

- un atome d'hydrogène, ou de fluor ;
- un groupe hydroxy (OH) ou un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>).

10 2- Composés de formule générale (1), selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

[3-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([2-isopropoxy-5-fluoro]-phénoxy)-éthyl]-amine

15 [2-hydroxy-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([2-isopropoxy-5-fluoro]-phénoxy)-éthyl]-amine

[2-méthoxy-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([2-isopropoxy-5-fluoro]-phénoxy)-éthyl]-amine

[2-fluoro-5-(3-thiényl)-benzyl]-[2-([2-isopropoxy-5-

20 fluoro]-phénoxy)-éthyl]-amine.

3- A titre de médicament, les composés de formule (1) selon l'une des revendications 1 à 2.

4- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (1) selon les revendications 1. à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (1) et un excipient approprié.

5- Utilisation d'un composé de formule (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (1) en quantité suffisante pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la schizophrénie.

6-Utilisation d'un composé de formule (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (1) en quantité suffisante pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépendance.

7- Utilisation d'un composé de formule (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (1) en quantité suffisante pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies neurodégénératives.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
5 octobre 2000 (05.10.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/58282 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 333/20, A61K 31/38**

(FR). KOEK, Wouter [FR/FR]; Lotissement " Les  
Mignonades", F-81290 Viviers les Montagnes (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR00/00775

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20 rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2000 (29.03.2000)

(81) États désignés (*national*) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,  
ZA.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE).

(30) Données relatives à la priorité :  
99/03875 29 mars 1999 (29.03.1999) FR

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : PIERRE  
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance,  
F-92100 Boulogne (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 3 janvier 2002

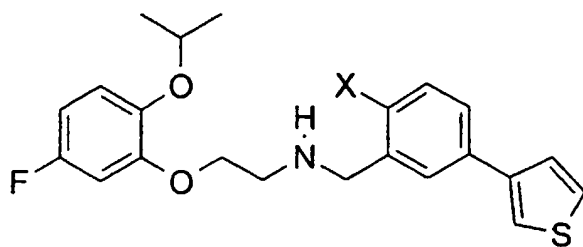
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : VACHER,  
Bernard [FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100 Castres  
(FR). CUISIAT, Stéphane [FR/FR]; 13, rue du Pasteur  
Henri Bosc, Lotissement les Carlines, F-81100 Castres

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL [(2-SUBSTITUTED-5 -[3-THIENYL) -BENZYL]-[2- ((2-ISOPROPOXY-5-FLUORO) -PHENOXY)  
-ETHYL] -AMINE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE [(2-SUBSTITUE-5 -[3-THIENYL)) -BENZYL]-[2- ((2-ISOPROPOXY-5-FLUORO)  
-PHENOXY) -ETHYL] -AMINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICA-  
MENTS



(57) Abstract: The present invention relates  
to novel [(2-substituted-5-[3-thienyl))-ben-  
zyl]-[2-((2-isopropoxy-5-fluoro)-phe-  
noxy)-ethyl]-amine derivatives having formula  
(1) and the use thereof as medicaments,  
especially anti-psychotic medicaments.

(I)

(57) Abrégé : La présente invention concerne  
de nouveaux dérivés de [(2-substitué-5  
-[3-thienyl)) -benzyl]- [2-((2-isopropoxy-  
5-fluoro) -phénoxy)-éthyl] -amine: ayant  
la formule (1) utiles comme médicaments  
notamment comme antipsychotique.

WO 00/58282 A3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/00775

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 : C07D 333/20, A61K 31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 : C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MEWSHAW R E ET AL: "New generation Dopaminergic agents. 2. Discovery of 3-OH-phenoxyethylamine and 3-OH-N-phenylpiperazine dopaminergic templates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 8, no. 3, page 295-300 XP004136867 ISSN: 0960-894X Cited in the application Page 299; examples 12, 14; table 2 the abstract	1, 3-7
A	FR 2 248 830 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 May 1975 (23.05.75) cited in the application the abstract; claims page 8 -page 10; examples	1, 3-7
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 October 2000 (03.10.00)

Date of mailing of the international search report  
12 October 2000 (12.10.00)

Name and mailing address of the ISA

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/00775

C. (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 94 20466 A ( PF MEDICAMENT ;BONNAUD BERNARD (FR); CASTAN FLORENCE (FR); BIGG DE) 15 September 1994 (15.09.94) Cited in the application The abstract; claims Page 7; examples 15-18; table 1</p>	1, 3-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 00/00775

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2248830 A	23-05-1975	JP 1107732 C	13-08-1982
		JP 50069030 A	09-06-1975
		JP 56053534 B	19-12-1981
		AT 338240 B	10-08-1977
		AT 843274 A	15-12-1976
		AU 7454874 A	29-04-1976
		BE 821484 A	25-04-1975
		CA 1037968 A	05-09-1978
		CH 605629 A	13-10-1978
		DD 116600 A	05-12-1975
		DE 2450616 A	30-04-1975
		DK 559174 A, B,	16-06-1975
		FI 308674 A	26-04-1975
		GB 1449078 A	08-09-1976
		HU 172541 B	28-09-1978
		NL 7414018 A	29-04-1975
		NO 743822 A	20-05-1975
		SE 7413405 A	28-04-1975
		US 3993780 A	23-11-1976
WO 9420466 A	15-09-1994	FR 2702211 A	09-09-1994
		AU 6143594 A	26-09-1994
		EP 0687252 A	20-12-1995
		JP 8507302 T	06-08-1996
		ZA 9401532 A	06-10-1994

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D333/20 A61K/38

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MEWSHAW R E ET AL: "New generation dopaminergic agents. 2. discovery of 3-OH-phenoxyethylamine and 3-OH-N-phenylpiperazine dopaminergic templates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 8, no. 3, page 295-300 XP004136867 ISSN: 0960-894X cité dans la demande page 299; exemples 12,14; tableau 2 abrégé	1,3-7
A	FR 2 248 830 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 mai 1975 (1975-05-23) cité dans la demande abrégé; revendications page 8 -page 10; exemples	1,3-7
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Paisdor, B

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 20466 A (PF MEDICAMENT ; BONNAUD BERNARD (FR); CASTAN FLORENCE (FR); BIGG DE) 15 septembre 1994 (1994-09-15) cité dans la demande abrégé; revendications page 7; exemples 15-18; tableau 1 -----	1,3-7

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2248830	A	23-05-1975	JP 1107732 C	13-08-1982
			JP 50069030 A	09-06-1975
			JP 56053534 B	19-12-1981
			AT 338240 B	10-08-1977
			AT 843274 A	15-12-1976
			AU 7454874 A	29-04-1976
			BE 821484 A	25-04-1975
			CA 1037968 A	05-09-1978
			CH 605629 A	13-10-1978
			DD 116600 A	05-12-1975
			DE 2450616 A	30-04-1975
			DK 559174 A, B,	16-06-1975
			FI 308674 A	26-04-1975
			GB 1449078 A	08-09-1976
			HU 172541 B	28-09-1978
			NL 7414018 A	29-04-1975
			NO 743822 A	20-05-1975
			SE 7413405 A	28-04-1975
			US 3993780 A	23-11-1976
WO 9420466	A	15-09-1994	FR 2702211 A	09-09-1994
			AU 6143594 A	26-09-1994
			EP 0687252 A	20-12-1995
			JP 8507302 T	06-08-1996
			ZA 9401532 A	06-10-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**